



УДК 616.248+616.36-002-003.826-07

Abstract

Chumak Yu. Yu.,
Lugansk State Medical University,
13/57 Geroev Stalingrada Bl.,
Lugansk, Ukraine, 91045

DYNAMICS OF TROMBOXAN B₂ IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA, COMBINED WITH NON-ALCOHOLIC STEATOGEPATITIS DURING TREATMENT

Introduction. Polymorbidity is a burning issue of modern medicine. It is presented as a combination of bronchial asthma (BA) with chronic non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The determining pathogenetic factor for both diseases is inflammation, which is implemented with many cells and mediators. One of these mediators is products of arachidonic acid metabolism – thromboxane, which biological role is to strengthen the platelet aggregation. Activation of platelet adhesion and aggregation promotes microrheological violations.

Our aim was to examine the contents of thromboxane B₂ (TxB₂) and the state of platelet aggregation in patients with a combination of BA and NASH.

Material and methods. We examined 68 patients (the mean age (34.5 ± 3.2) years) with moderately severe BA. In 35 patients with BA diagnosed NASH. The control group consisted of 29 apparently healthy persons in the same age range.

Results and discussion. TxB₂ content in the blood serum of patients with BA was (1403.7 ± 516.2) pg/ml and 6 times ($p < 0.001$) higher than its value in healthy. In BA patients with NASH the concentration was TxB₂ (3263.7 ± 347.3) pg/ml, which was higher than in healthy (233.6 ± 37.4) pg/ml and was almost 13.4 ($P < 0.001$) and 1.9 times ($p < 0.01$) higher than that in BA without NASH. TxB₂ concentration in the urine of patients in both groups during the exacerbation of BA did not differ significantly and amounted respectively (426.7 ± 16.8) pg/ml and (407.9 ± 16.8) pg/ml; in healthy individuals – (86.9 ± 5.2) pg /ml. Thus, in patients with a combination of BA and NASH was dramatic increase in TxB₂ compared with patients with BA without NASH that would foster mutual burdening syndrome and require more therapeutic efforts.

Conclusions: Patients with BA and BA combined with NASH had the increase in the concentration of TxB₂ as increasing its excretion in the urine, compared with healthy individuals. TxB₂ content in patients with a combination of BA and NASH was 3.0 times higher than that in patients with BA without NASH. In patients with BA combined with NASH was an increase in platelet aggregation; in patients with acute exacerbation BA indicators platelet aggregation were multidirectional.

Further research will focus on the definition of directions for rational TxB₂ content correction and influence of conventional therapy on patients with moderately severe BA combined with NASH.

Key words: bronchial asthma, non-alcoholic steatogepatitis, tromboxan B₂.

Corresponding author: *yul4a02@mail.ru

Резюме

Чумак Ю. Ю. *,
Луганський державний медичний
університет,
кв. Героїв Сталінграда, 13/57,
Луганськ, Україна, 91045

ДИНАМІКА ВМІСТУ ТРОМБОКСАНУ B_2 У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ПОЄДНАНУ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ТЛІ ЛІКУВАННЯ

У статті розглядається біологічна роль та особливості динаміки тромбосану B_2 (Tx B_2) у пацієнтів із загостренням бронхіальної астми (БА) та БА, поєднаної з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ). Було відзначено ймовірне підвищення вмісту Tx B_2 у сироватці крові в обох групах хворих у період загострення БА відповідно у 6 та 13,4 раза порівняно з його рівнем у здорових осіб, що негативно корелювало із показником астма-контроль-тесту (АСТ) у хворих обох досліджених груп та FEV $_1$ і збільшення концентрації Tx B_2 у сечі хворих. На тлі лікування загострення БА при застосуванні загальноприйнятих засобів було досягнуто зменшення концентрацій Tx B_2 , більш істотне у сироватці крові пацієнтів із БА без НАСГ та ймовірно більше його виділення із сечею, ніж у хворих із поєднанням БА та НАСГ. Збереження високих концентрацій Tx B_2 у сироватці крові пацієнтів продемонструвало недостатню ефективність лише базисних засобів лікування поєднання БА та НАСГ.

Ключові слова: бронхіальна астма, неалкогольний стеатогепатит, тромбосан B_2 .

Резюме

Чумак Ю. Ю.,
Луганский государственный
медицинский университет,
кв. Героев Сталинграда,
13/57, Луганск, Украина,
91045

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ТРОМБОКСАНА B_2 У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, СОЧЕТАННОЙ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

В статье рассматривается биологическая роль и особенности динамики тромбосана B_2 (Tx B_2) у пациентов с обострением бронхиальной астмы (БА) и БА, сочетанной с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Было отмечено достоверное повышение содержания Tx B_2 в сыворотке крови в обеих группах больных в период обострения БА соответственно в 6 и 13,4 раза по сравнению с его уровнем у здоровых лиц, отрицательно коррелировало с показателем астма-контроль теста (АСТ) у больных обеих исследованных групп и FEV $_1$ и увеличение концентрации Tx B_2 в моче больных. На фоне лечения обострения БА при применении общепринятых средств было достигнуто уменьшение концентраций Tx B_2 более существенное в сыворотке крови пациентов с БА без НАСГ, и вероятно большее его выделение с мочой, чем у больных с сочетанием БА и НАСГ. Сохранение высоких концентраций Tx B_2 в сыворотке крови пациентов продемонстрировало недостаточную эффективность только базисных средств лечения сочетания БА и НАСГ.

Ключевые слова: бронхиальная астма, неалкогольный стеатогепатит, тромбосан B_2 .

Автор відповідальний за листування: * yul4a02@mail.ru

Вступ

Бронхіальна астма (БА) є одним із найпоширеніших захворювань людини [6; 11; 13]. Хронічний перебіг захворювання, необхідність у тривалому – базисному лікуванні, особливості харчування, шкідливі

звички, збільшення навантаження ксенобіотиками у повсякденному побуті додають негативного впливу на стан здоров'я хворих та на основні метаболічні системи їх організму. У зв'язку з цим останнім часом достатньо часто у пацієнтів із БА почали

діагностувати неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Його виявляють у популяціях різних країн у 10–24 % випадків незалежно від віку та расових особливостей [5; 9].

Основою патогенезу БА є дисбаланс імунної системи із переважанням Т-лімфоцитів хелперів другого типу, який приводить до формування хронічного місцевого, а потім і системного запалення із залученням багатьох клітин і медіаторів у запальний процес [4; 15]. Одними з таких медіаторів є продукти перетворення арахідонової кислоти – ейкозаноїди. У деяких з них – простагландинів – відзначається позитивний профіль біологічної дії. Проте у тромбоксанів відзначені здатність викликати бронхоспазм, підсилювати агрегацію тромбоцитів [2; 3; 7], що створює підстави до формування мікрореологічних порушень, і, як наслідок, до більш раннього розвитку ускладнень БА.

НАСГ – це одна з форм неалкогольного жирового ураження печінки, яка характеризується поряд зі стеатозом запально-некротичними процесами в тканині цього органа [1; 10]. Системне запалення при НАСГ також опосередковується багатьма медіаторами.

Вміст тромбоксанів, що сприяють вазоконстрикції та підвищенню здатності тромбоцитів до агрегації при БА та БА, поєднаних з НАСГ, потребують вивчення для підвищення ефективності лікування такого поєднання [8; 12].

Мета роботи – вивчити вміст тромбоксану B_2 (TxB_2) у хворих на БА, поєднану з НАСГ, у фазі загострення БА та його динаміку на тлі загальноприйнятого лікування.

Дослідження виконувалося відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом НДР «Клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, їх лікування та прогнозування перебігу» (№ держ. реєстрації 0109U002725).

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 68 хворих із загостренням БА середньотяжкого персистувального перебігу, що лікувалися на базі алергологічного відділення Луганської обласної клінічної лікарні та терапевтичного відділення Луганської міської багатопрофільної лікарні № 5 упродовж 2010–2012 рр. Усі хворі були розподілені на 2 групи – 33 пацієнти із БА

та 35 осіб із БА, поєднаною з НАСГ. Середній вік хворих становив $(34,5 \pm 3,2)$ років. Серед досліджених пацієнтів чоловіків було 30 (44 %), жінок – 38 (56 %). Діагноз БА та НАСГ і обсяг лікування встановлювалися згідно з вимогами вітчизняних протоколів діагностики та лікування БА (Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.) і НАСГ (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.). Критеріями включення у дослідження були наявність БА середньотяжкого перебігу або БА відповідної тяжкості, поєднаної з НАСГ, схильність до базисного лікування. Критеріями виключення є наявність у крові пацієнтів із БА та БА, поєднаною з НАСГ, маркерів вірусів гепатитів В та С, туберкульозу, зловживання алкоголем, наркотичними речовинами, вагітність, паління, лікування системними глюкокортико-стероїдними препаратами.

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного та інструментального дослідження у хворих на БА та БА, поєднану з НАСГ, у сироватці крові та сечі визначали вміст TxB_2 за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ELISA kit (Enzo Life Sciences, USA). Для оцінки астма-контролю використовувався астма-контроль-тест (АСТ). Для розроблення референтної норми були обстежені 29 практично здорових осіб у такому самому віковому та гендерному діапазоні.

Математична обробка отриманих даних виконувалася на IBM-сумісній EOM Pentium II 450 Intel MMX Technology із використанням ліцензійних програм „Microsoft Excel” і „Statistica”, розрахованих на статистичну обробку медичної інформації – пакет Mathcad 7 Professional (Math Soft Inc.1997).

Результати та їх обговорення

Усі хворі при госпіталізації до алергологічного стаціонару перебували у стадії середньотяжкого загострення БА. Показник астма-контроль-тесту (АСТ) у пацієнтів із загостренням БА середньотяжкого перебігу перед госпіталізацією до стаціонару становив $(16,6 \pm 1,2)$ бала, а у пацієнтів із загостренням БА, поєднаної з НАСГ, – $(12,9 \pm 1,8)$ бала, що було нижче у 1,3 раза ($p < 0,05$). Об'єм форсованого видиху за першу секунду (FEV_1) у пацієнтів із загостренням БА дорівнював $(48,6 \pm 3,4)$ %, сатурація кисню SpO_2 – $(94,6 \pm 0,8)$ %. У хворих на БА, поєднану з НАСГ, FEV_1 становив $(46,9 \pm 3,1)$ %, SpO_2 – $(94,4 \pm 0,9)$ %.

У пацієнтів із загостренням БА без НАСГ рівень ТхВ₂ сироватки крові становив $(1403,7 \pm 516,2)$ пг/мл, що у 6 разів ($p < 0,001$) вищий за такий у практично здорових осіб $(233,6 \pm 37,4)$ пг/мл.

У сироватці крові хворих із загостренням БА середньотяжкого перебігу, поєднаної з НАСГ, відзначалося підвищення вмісту ТхВ₂ до $(3263,7 \pm 347,3)$ пг/мл, що було вищим за їх рівні у контрольній групі у 13,4 раза ($p < 0,001$) та у 1,9 раза ($p < 0,01$) за такий у осіб із загостренням БА і відображувало більшу інтенсивність запалення у пацієнтів із зазначеною коморбідністю [9; 14].

Вміст ТхВ₂ у сечі пацієнтів із БА та НАСГ при надходженні на лікування становив $(426,7 \pm 16,8)$ пг/мл, у хворих із БА без НАСГ – $(407,9 \pm 16,8)$ пг/мл при такому у здорових осіб – $(86,9 \pm 5,2)$ пг/мл (див. табл. 1).

Таблиця 1

Вміст ТхВ₂ у досліджених хворих до лікування ($M \pm m$), пг/мл

Досліджені показники	Хворі на БА (n = 33)	Хворі на БА, поєднану з НАСГ (n = 35)	Показник здорових осіб (n = 29)
Сироватка крові	$1403,7 \pm 516,2^*$	$3263,7 \pm 347,3$	$233,6 \pm 37,4$
Сеча	$407,9 \pm 16,8$	$426,7 \pm 16,8$	$86,9 \pm 5,2$

* – $P < 0,001$ при порівнянні із показниками здорових осіб;

— $P < 0,01$ при порівнянні показників між групами

На початку лікування був виявлений кореляційний зв'язок негативною середньої сили ($r = -0,437$, $p < 0,05$) між вмістом ТхВ₂ у сироватці крові хворих із БА та показником їх АСТ. Між вмістом ТхВ₂ у сироватці крові хворих із БА та НАСГ і значеннями їх АСТ був наявним міцний негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,634$, $p < 0,05$), що свідчило про більш тяжкий перебіг загострення та прогностично більший обсяг лікування у пацієнтів із такою коморбідністю. Між концентрацією ТхВ₂ та рівнем FEV₁ у хворих на БА у період загострення та у пацієнтів із загостренням БА, поєднаної з НАСГ, були також наявними міцні негативні кореляційні зв'язки ($r = -0,646$, $p < 0,05$) та ($r = -0,745$, $p < 0,05$).

Перед виписуванням у хворих на БА FEV₁ становив $(73,9 \pm 2,4)$ %, SpO₂ – $(96,7 \pm 1,1)$ %, у пацієнтів із БА та НАСГ – відповідно $(67,4 \pm 3,9)$ та $(96,1 \pm 1,3)$ %.

Показник ТхВ₂ у сироватці крові хворих на БА перед виписуванням зі стаціонару дорівнював $(647,7 \pm 304,9)$ пг/мл, що було вищим за референтну норму у 6,2 раза ($p < 0,001$). У пацієнтів із поєднанням БА та НАСГ на тлі загальноприйнятого лікування вміст ТхВ₂ досяг $(1847,5 \pm 342,9)$ пг/мл, але залишився вищим за референтну норму у 13,2 та у 1,6 раза вищим за такий у пацієнтів із БА без НАСГ ($p < 0,05$). Збережений більш істотно підвищеним рівень ТхВ₂ у сироватці крові пацієнтів із БА та НАСГ свідчив про недостатню ефективність лише базисних засобів лікування таких пацієнтів та про можливу нестабільність досягнутої клінічної ремісії у пацієнтів цієї групи з коморбідністю БА та НАСГ. Підвищений рівень ТхВ₂ може свідчити про передумови формування мікрореологічних порушень у пацієнтів із БА, що відзначено в інших дослідженнях [3; 7].

У сечі пацієнтів із БА рівень ТхВ₂ перед виписуванням досягав $(183,6 \pm 13,2)$ пг/мл та був імовірно вищим за такий в осіб із поєднанням БА та НАСГ – $(683,6 \pm 17,2)$ пг/мл у 1,4 раза. На наш погляд, така динаміка ТхВ₂ у сечі пацієнтів із БА відображала його більш інтенсивне виведення, ніж у хворих на БА та НАСГ, що свідчило про вищу ефективність базисного лікування у пацієнтів із БА без коморбідності з НАСГ, ніж у хворих із поєднанням БА та НАСГ (див. табл. 2).

Таблиця 2

Вміст ТхВ₂ у досліджених хворих після лікування ($M \pm m$), пг/мл

Досліджені показники	Хворі на БА (n = 33)	Хворі на БА, поєднану з НАСГ (n = 35)	Показник здорових осіб (n = 29)
Сироватка крові	$647,7 \pm 304,9^*$	$1847,5 \pm 342,9^*$	$345,3 \pm 37,6$
Сеча	$183,6 \pm 13,2^*$	$683,6 \pm 17,2$	$53,2 \pm 4,7$

* – $P < 0,001$ при порівнянні з показниками здорових осіб;

— $P < 0,05$ при порівнянні показників між групами

Очевидно, саме наявність коморбідності НАСГ сприяла більш високим показникам ТхВ₂ у досліджених пацієнтів, що спостерігалось і в інших дослідженнях результатів лікування пацієнтів із коморбідною патологією [6; 9]. Нормалізації рівня ТхВ₂ у пацієнтів із БА без коморбідності з НАСГ, на наш погляд, заважала відсутність розроблених напрямів їх корекції.

Кореляційний зв'язок між вмістом ТхВ₂ у сироватці крові хворих із БА та показником

FEV₁ змінився до слабкого негативного ($r = -0,357$, $p < 0,05$). Динаміка кореляційного зв'язку між вмістом ТхВ₂ у сироватці крові хворих із БА та НАСГ і значеннями FEV₁ була односпрямованою, але кореляційні взаємовідносини між ними були середньої сили ($r = -0,592$, $p < 0,05$).

Таким чином, у сироватці крові та сечі пацієнтів із БА та БА, поєднаною з НАСГ, відзначався підвищений вміст ТхВ₂, при цьому більш істотним було його підвищення у пацієнтів із коморбідністю БА та НАСГ. На тлі загальноприйнятого лікування в обох груп пацієнтів спостерігалось зниження вмісту ТхВ₂ у сироватці крові, значно інтенсивніше в осіб із БА, ніж у пацієнтів із поєднанням БА та НАСГ. У сечі хворих на БА порівняно з пацієнтами із БА, поєднаною з НАСГ, вміст ТхВ₂ був істотно вищим.

Висновки

1. У пацієнтів із загостренням БА та БА, поєднаної з НАСГ, у сироватці крові рівень ТхВ₂ відзначався достовірно підвищеним порівняно зі здоровими особами відповідно у 6 та 13,4 раза. Кореляційні зв'язки між вмістом у сироватці крові ТхВ₂ та FEV₁ у досліджених пацієнтів у період загострення БА виявлялися міцними та негативними.

2. У сечі пацієнтів із загостренням БА та БА, поєднаної з НАСГ, також виявлені підвищені порівняно зі здоровими особами, концентрації ТхВ₂.

3. На тлі загальноприйнятого лікування у всіх досліджених хворих було досягнуте зниження вмісту ТхВ₂ у сироватці крові та деяке підвищення його секреції із сечею, більш значно виражене у пацієнтів із БА без НАСГ. Проте в обох групах хворих рівні ТхВ₂ залишились вищими за норму, більш значуще – у хворих із коморбідністю БА та НАСГ.

Подальші дослідження будуть присвячені визначенню напрямів раціональної корекції вмісту ТхВ₂ у пацієнтів із поєднанням БА середньотяжкого перебігу, поєднаною з НАСГ.

References (список літератури)

1. Bueverov AO. [Nonalcoholic fatty liver disease:

study of pathogenetic therapy]. *Klin.perspektivi gastroenterologii*. 2009;1:3–9.

2. Gavrisyuk VK. [Infringements of cardiovascular system in patients with bronchial asthma]. *Ukr.Pulm.J*. 2000;2:31–32.

3. Goncharenko NI. [Features of peripheral microhemodynamics in children with asthma]. *Asthma and Allergy J*. 2008;1–2:75–76.

4. Dranik GN. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya* [Clinical Immunology and Allergology]. Moscow, 2003, 603 p.

5. Karneyro DM. [Nonalcoholic steatohepatitis]. *Klin.perspektivi gastroenterologii*. 2001;2:12–15.

6. Konstantinovich TV. [Psychological dysfunction as a risk factor of severe bronchial asthma]. *Ukr.Pulm.J*. 2007;1–2:105–106.

7. Leshenko SI. [The system of eicosanoids in patients with chronic pulmonary heart disease]. *Ukr.Pulm.J*. 2003;2:145.

8. Paleev NP. [Blood rheology in patients with chronic nonspecific lung diseases]. *Klin. Med*. 2002;80(6):25–28.

9. Stepanov YuM. [Clinical features of NASH depending on of concomitant diseases]. *Sovremennaya Gastroenterologiya*. 2006;3:4–7.

10. Fadeenko GD. [Fatty liver: etiopathogenesis, diagnosis, treatment]. *Sovremennaya Gastroenterologiya*. 2003;3:9–17.

11. Feshenko YuI. [Bronchial asthma – modern diagnostic and monitoring for control]. *Zdorove Ukrainy*. 2010;2:18–20.

12. Chuchalin AG. [Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities]. *Zdorove Ukrainy*. 2010;2:26–27.

13. Yascina LA. [Important questions of diagnosis and treatment of asthma]. *Novaya Medicina*. 2003;1:10–17.

14. Boulet LP, Boulay ME. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev. Respir. Med*. 2011;5(3):377–393. doi: 10.1586/ers.11.34

15. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutat. Res*. 2010;690:24–39. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005

(received 22.02.2014, published online 15.03.2014)

(отримано 22.02.2014, опубліковано 15.03.2014)